



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Calcifilaxis

Manuel Polaina Rusillo*, Manuel David Sánchez Martos, María del Mar Biechy Baldan y Antonio Liebana Cañada

Servicio de Nefrología, Hospital Médico-Quirúrgico, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de julio de 2009

Aceptado el 24 de julio de 2009

Palabras clave:

Arteriopatía urémica calcificante

Producto CaxP

Calcificación vascular

RESUMEN

La calcifilaxis, también denominada arteriopatía urémica calcificante, es una alteración vascular rara, aunque grave, con una elevada tasa de morbimortalidad. Tiene una prevalencia que oscila entre el 1 y el 4% de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Con mayor frecuencia afecta a pacientes de edad media-avanzada, de sexo femenino, raza blanca, diabéticos y VIH positivos. La patogénesis de esta enfermedad aún no ha quedado clara, pero se han involucrado diversos factores de riesgo, destacando el hiperparatiroidismo secundario, una elevación del producto CaxP superior a 55 mg/dl, niveles normales o elevados de Ca en sangre, altas dosis de metabolitos activos de la vitamina D, etc. Anatomopatológicamente se manifiesta como una vasculopatía de vasos pequeños, en los que se produce calcificación mural con proliferación de la íntima, fibrosis y, finalmente, trombosis del vaso afecto, desembocando en isquemia del tejido irrigado. Clínicamente, se manifiesta con nódulos subcutáneos y placas violáceas, purpúricas o equimóticas, extremadamente dolorosas, sobre una base de eritema moteado o reticular semejante a la livedo reticularis. Estas lesiones progresan en pocos días a la formación de úlceras necróticas recubiertas de escaras negruzcas. El diagnóstico se sospecha por los hallazgos en la anamnesis y examen físico. Las medidas terapéuticas son poco eficaces, debiendo estar dirigidas al control adecuado del P, a la normalización de calcemia y del producto CaxP, y se debe evitar el uso de metabolitos activos de vitamina D.

© 2009 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The calciphylaxis

ABSTRACT

Calciphylaxis, also known as calcific uremic arteriopathy, is a rare but serious vascular alteration with a high rate of morbidity and mortality. The prevalence ranges between 1 and 4% of patients with chronic renal failure. This disease most frequently affects the elderly, women, Caucasians, and persons with diabetes or HIV. The pathogenesis remains unclear, but various risk factors are involved, including secondary hyperparathyroidism, elevated calcium x phosphorus product > 55 mg/dl, normal or high blood calcium levels, and high doses of active vitamin D metabolites, etc.

Pathologically, this disease manifests as a small vessel vasculopathy in which there is mural calcification with intimal proliferation, fibrosis and eventually thrombosis of the affected vessel, resulting in ischemia of the irrigated tissue. Clinically, the disease manifests by subcutaneous nodules and extremely painful violet, purple or ecchymosis plaques, over a mottled or reticular erythema similar to livedo reticularis. In a few days these lesions progress to the formation of necrotic ulcers covered with black eschar. The diagnosis is suspected on the basis of history taking and physical examination. Therapeutic measures are ineffective and should be directed at controlling phosphorus and calcium and standardizing calcium x phosphorus product is < 55mg/dl. The use of active vitamin D metabolites should be avoided.

© 2009 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Calcific uremic arteriopathy

Elevated calcium x phosphorus product

Vascular calcification

Introducción

El término arteriopatía calcificante urémica acuñado por Coates (1998) comienza a reemplazar al de calcifilaxis, que fue introducido por Seyles (1962). Este último, aunque ampliamente

utilizado, corresponde a la unión de dos conceptos, calcificación y anafilaxis, que expresaban lo observado por el autor.

Definición

La calcifilaxis es una alteración vascular rara, aunque grave, con una elevada tasa de morbimortalidad, que se caracteriza por una progresiva calcificación vascular con necrosis isquémica de la piel y de los tejidos blandos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nefropolaina@yahoo.es (M. Polaina Rusillo).

Epidemiología

Los primeros casos de calcifilaxis fueron descritos en la década de los 60, como hemos comentado. Tiene una prevalencia que oscila entre el 1 y el 4% de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Con mayor frecuencia afecta a pacientes mayores, de sexo femenino, raza blanca, diabéticos y VIH positivos. Afecta casi exclusivamente a pacientes con insuficiencia renal crónica en programa periódico de sustitución renal mediante hemodiálisis o trasplante renal, siendo excepcional en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal o en estadios prediálisis^{1,2}.

Patogenia

La patogénesis de esta enfermedad aún no ha quedado clara, pero se han involucrado diversos factores de riesgo, destacando el hiperparatiroidismo secundario, una elevación del producto CaxP superior a 55 mg/dl, niveles normales o elevados de Ca en sangre y altas dosis de metabolitos activos de la vitamina D¹⁻³. Otros posibles factores de riesgo son deficiencia de proteína C y S, anticoagulantes, antagonistas de la vitamina K, acumulación de Ca sobre las valvas del corazón, hipertensión arterial y dislipemia, es decir, toda una serie de factores cuya consecuencia final es una afectación vascular.

Las alteraciones del metabolismo Ca-P y los niveles elevados de PTH están íntimamente relacionados con el desarrollo de la calcifilaxis. Pero diversos estudios demuestran que no necesariamente deben estar alterados dichos parámetros ni se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Los pacientes sin enfermedad renal con calcifilaxis que presentan niveles de PTH en sangre superiores a 200 pg/ml, sobre todo si no responden al tratamiento médico, suelen beneficiarse de la paratiroidectomía. Los pacientes con enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo severo (PTH > 750 pg/ml) y que no responden al tratamiento médico (calcimiméticos, análogos de la vitamina D, quelantes, etc.) son subsidiarios de tratamiento quirúrgico mediante paratiroidectomía. En un estudio, Zacharias et al⁴ concluyen que el uso de sales cálcicas probablemente contribuye a un aumento en la incidencia de la calcifilaxis. Por ello, hay en el mercado quelantes del P que no aportan Ca, como son el carbonato de lantano y el sevelamer, entre otros, que estarían indicados en este tipo de pacientes, evitando el uso de quelantes cálcicos. Otro de los factores de riesgo implicados es la obesidad⁵. Bleyer et al⁶, en un estudio que revisa a nueve pacientes con calcifilaxis proximal, identifican como factor de riesgo un elevado índice de masa corporal (35 kg/m²). La razón por la cual se relaciona la obesidad mórbida con la calcifilaxis es probablemente por la mayor cantidad de tejido adiposo que está en contacto con la circulación sanguínea; es más frecuente en la mujer⁷, siendo las lesiones más abundantes a nivel de las caderas, las nalgas, el área infraumbilical y la parte superior de los muslos, por ser ahí donde se localiza la mayor cantidad de depósitos grasos. También se ha presentado en algunas series el desarrollo de calcifilaxis en las zonas de punción con insulina subcutánea o heparina^{8,9}. Los niveles bajos de albúmina sérica se relacionan también con la calcifilaxis, principalmente de localización proximal, y no necesariamente implica la malnutrición como factor de riesgo⁶. La raza blanca, la administración de warfarina, la administración intravenosa de hierro, los traumatismos y el uso de prednisona (en modelos experimentales) se relacionan también con un posible papel en la patogénesis de la calcifilaxis¹⁰⁻¹². Además, se ha implicado como factor de riesgo la terapia con rayos ultravioleta en un paciente con enfermedad renal crónica estadio V, secundaria a lupus eritematoso sistémico con prurito intratable¹³.

Sin duda, la patogenia de la calcifilaxis es multifactorial y hay implicados factores hasta el presente desconocidos.

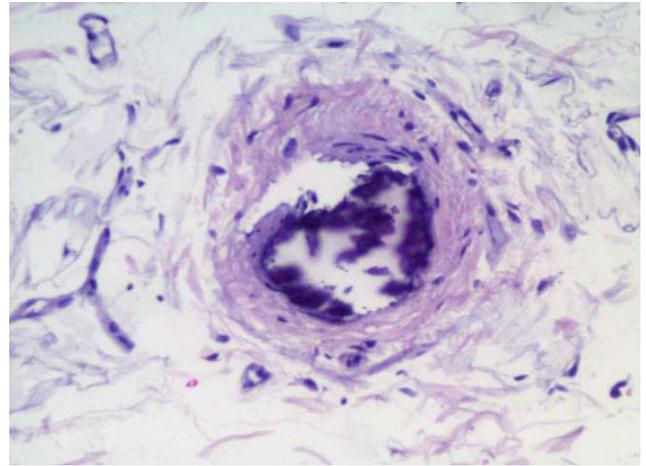


Figura 1. Biopsia de la piel: tinción de hematoxilina-eosina. Revisión. Necrosis cutánea progresiva a partir de la calcificación de la capa media de las pequeñas arteriolas.

Anatomía patológica

Se trata pues de una vasculopatía (fig. 1) de vasos pequeños, en los que se produce calcificación mural con proliferación de la íntima, fibrosis y, finalmente, trombosis del vaso afecto, desembocando en isquemia del tejido irrigado por dicho vaso. Compromete principalmente a los vasos de la piel y al tejido subcutáneo, pero puede afectar también a otros parénquimas, como el corazón, las articulaciones, los pulmones, el páncreas, el intestino y los ojos, ocasionando infartos isquémicos a distintos niveles¹⁴.

Clínica

Las lesiones cutáneas de calcifilaxis se presentan como una serie de nódulos subcutáneos y placas violáceas, purpúricas o equimóticas, extremadamente dolorosas, sobre una base de eritema moteado o reticular semejante a la livedo reticularis. Estas lesiones progresan en pocos días a la formación de úlceras necróticas recubiertas de escaras negruzcas.

Hay dos formas diferentes de presentación clínica: la calcifilaxis acra y la proximal; las lesiones en ambas entidades se distribuyen preferentemente por las extremidades. La tipo distal o acra, como forma más frecuente, afecta a las piernas, a los pies y a los dedos. La tipo proximal, menos frecuente y de peor pronóstico, afecta a los muslos, las nalgas y el abdomen (fig. 2). Los diferentes estudios relacionan la calcifilaxis proximal con los pacientes diabéticos, siendo las alteraciones del metabolismo Ca-P menos severas que en los pacientes con calcifilaxis acra, y suelen tener un pronóstico mucho peor^{14,15}.

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por los hallazgos en la anamnesis y el examen físico (dolor, presencia de lesiones ulceradas dolorosas, etc.) y se confirma con el estudio radiológico e histológico.

El procedimiento radiográfico más sensible para detectar la calcifilaxis es la realización de una radiografía usando la técnica de la mamografía (fig. 2).

La gammagrafía ósea se ha mostrado como una técnica diagnóstica muy sensible, observándose una hipercaptación

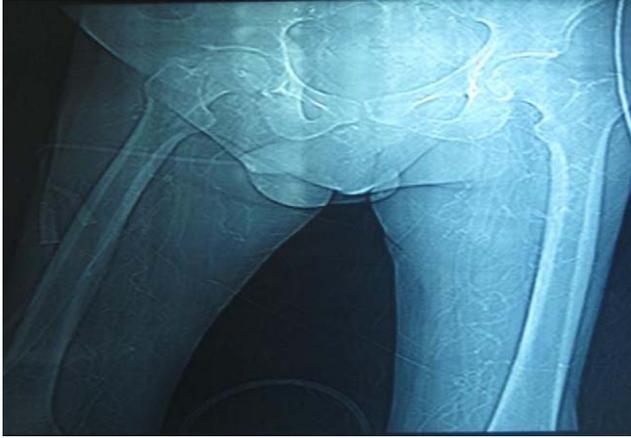


Figura 2. TAC de muslo: en región pélvica baja se observan múltiples calcificaciones vasculares en los vasos de mediano y pequeño calibre a nivel de la región abdominal así como en ambos miembros inferiores, compatible con diagnóstico clínico de calcifilaxis. Llama la atención también la existencia de calcificaciones a nivel de la uretra y los cuerpos cavernosos. Figuras originalmente publicadas en *Siete Días Méd.* 2009;786(Supl):S1–S12.

subcutánea del isótopo (tecnecio 99), característica de la calcifilaxis correspondiente a las placas calcificadas¹⁶.

Si es posible, se debe evitar la biopsia de la lesión cutánea, ya que puede precipitar su ulceración y posterior infección, con el consecuente riesgo de septicemia. Además, los hallazgos histopatológicos pueden ser inespecíficos.

Tratamiento

Una vez producidos los depósitos vasculares de Ca, la situación ya se hace irreversible y las medidas terapéuticas son poco eficaces, debiendo estar dirigidas a quelación adecuada del P, fundamentalmente con el empleo de captadores no cálcicos, como el sevelamer o el carbonato de lantano, la normalización de calcemia y del producto CaxP, por lo que los quelantes cálcicos deben ser suspendidos para no aumentar el producto; se debe de evitar el uso de metabolitos activos de vitamina D por el mismo motivo.

El control del hiperparatiroidismo secundario mediante el empleo de calcimiméticos o extirpación de las paratiroides ante la falta de rápida respuesta a los calcimiméticos^{16,17} es una de las medidas más eficaces para frenar la calcificación vascular.

Otra medida por utilizar desde el punto de vista de la terapia sustitutiva renal sería aumentar el número y el tiempo de sesiones de diálisis teniendo en cuenta la situación basal del paciente, pasando, por ejemplo, si el paciente recibía 3 sesiones semanales de 3,5 h, aumentarlas a 4 sesiones de 4 h. Otra medida sería utilizar bajas concentraciones de Ca en el baño de diálisis (2,5 mEq/l) para lograr una mejor depuración del P y disminuir el producto CaxP.

Evitar el uso de anticoagulantes orales, ya que se ha comprobado que favorece la progresión de la enfermedad.

Evitar los traumatismos por el riesgo de infecciones con curas tópicas de las úlceras con antiséptico, sin desbridar para evitar contaminaciones de los tejidos. Del mismo modo, se debe de evitar la administración de medicación por vía subcutánea para del mismo modo evitar contaminaciones e infecciones del tejido.

Las medidas terapéuticas que han resultado eficaces, pero de forma irregular, incluyen^{17–20}:

La cámara de O₂ hiperbárica con objeto de aumentar la saturación de O₂ tisular y, con ello, la producción de fibroblastos y de colágeno que pueden favorecer la angiogénesis^{21–23}.

Los bifosfonatos²⁴ que poseen un potente efecto inhibitorio sobre la actividad osteoclastica y la resorción ósea. La inhibición de la resorción ósea disminuye la concentración de Ca en sangre y, con ello, reduce la tendencia de los núcleos minerales para formarse y crecer en las paredes arteriales. Por otro lado, los bifosfonatos podrían inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias a nivel de la pared vascular y, con ello, podrían contribuir a mejorar el cuadro. Se pueden emplear bifosfonatos orales o intravenosos. Los bifosfonatos orales tienen la ventaja de poder administrarse a dosis menores y más constantes y homogéneas que los intravenosos y, probablemente, de esa forma los bifosfonatos orales tendrían un efecto menor sobre el hueso y mayor sobre el tejido vascular. Las dosis aconsejadas son alendronato semanal (70 mg por vía oral una vez por semana) o risedronato semanal (una dosis oral de 35 mg una vez por semana). Si se usa la forma intravenosa, pamidronato (60 mg), dosis única al final de la sesión de hemodiálisis.

Otra sustancia utilizada es el tiosulfato sódico intravenoso²¹. Este producto tiene una estructura química tetraédrica con un átomo central de azufre rodeado de tres átomos de O₂ y otro átomo de azufre. En la actualidad se usa como quimioprotector en el tratamiento con cisplatino. En los casos descritos, se aprecia una rápida mejoría del dolor en días y una más lenta resolución de las úlceras isquémicas en meses cuando se utiliza junto con otras medidas. Se ha mostrado eficaz en algunos casos. Se desconoce el mecanismo de acción, aunque probablemente se relaciona con la disolución de las sales de Ca depositadas en los vasos^{25,26}. Sus propiedades antioxidantes ayudan a corregir la disfunción endotelial y favorece la vasodilatación. Además, forma con el Ca tiosulfato cálcico, que es 3.600 veces más soluble que el fosfato cálcico, lo que podría favorecer la eliminación de los depósitos vasculares de Ca. La rápida mejoría del dolor puede deberse a sus efectos sobre los vasa nervorum y endoneuro también calcificados. La ausencia de otros tratamientos eficaces y la baja toxicidad hacen que debamos considerar este fármaco como de primera línea junto con otras medidas, como la cámara hiperbárica y el control riguroso del metabolismo mineral. Se administra como solución de tiosulfato sódico al 25% un total de 25 g/1,73 m² a pasar durante una hora al final de cada sesión de hemodiálisis. Se debería administrar hasta la resolución del cuadro.

Otras medidas, como el empleo de bloqueadores de canales de Ca, actúan teniendo en cuenta que son vasodilatadores periféricos pudiendo también ser útiles. La gabapentina como tratamiento para el dolor ocasionado por esta patología también se ha demostrado útil en algunos casos puntuales¹⁶.

Pronóstico

La calcifilaxis, si bien es poco frecuente, cuando se presenta es un cuadro grave que a pesar de los avances en las técnicas dialíticas tiene pésimo pronóstico, con morbilidad asociada a infecciones y a mortalidad en pocos meses por compromiso séptico y disfunción de los órganos afectados. En la mayoría de los casos llevará a la muerte del paciente antes de 10 meses en el 60–80% de los casos¹⁴ de diagnosticado el cuadro y casi siempre la causa final será séptica.

En conclusión, debemos pensar que lo más importante en la calcifilaxis es evitar el desembocar en esta complicación mediante la prevención. Para ello, en un paciente con enfermedad renal crónica es fundamental identificar los factores de riesgo, realizando el control del P, Ca, producto CaxP e hiperparatiroidismo secundario, que debe iniciarse de forma precoz realizando un control adecuado para de este modo evitar las complicaciones a largo plazo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

- Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: Therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:448–51.
- Llach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney Int.* 2003;57:122–124.
- Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: Emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial.* 2004;15:172–86.
- Zacharias JM, Fontaine B, Fine A. Calcium use increases risk of calciphylaxis: A case-control study. *Perit Dial Int.* 1999;19:248–52.
- Nissenson AR, Nichols WK. Necrotizing panniculitis in a morbidly obese patient with end-stage renal disease. *Perit Dial Int.* 1998;18:546–53.
- Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, De la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:376–83.
- Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin («calciphylaxis») in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:588–97.
- Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:384–91.
- Ruwaleit M, Schwarz A, Trautmann C, Offerman G, Distler A. Severe calciphylaxis in a renal patient on long-term anticoagulant therapy. *Am J Nephrol.* 1996;16:344–8.
- Mehta RL, Scott G, Sloand JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med.* 1990;88:252–7.
- Rostaing L, El-Feki S, Delisle MB, Durand-Malgouyres C, Tonthat H, Bonafe JL, et al. *Am J Nephrol.* 1995;15:524–7.
- Fletcher S, Gibson J, Brownjohn AM. Peritoneal calcification secondary to severe hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:277–9.
- James R, Lajoie G, Prajapati D, Bing SA, Bargman. Calciphylaxis precipitated by ultraviolet light in a patient with end-stage renal disease secondary to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:932–6.
- Munar MA, Alarcón A, Bernabéu R, Morey A, Gascó J, Losada P, et al. A propósito de un caso de lesiones cutáneas y calcifilaxis. *Nefrología.* 2001;21:501–504.
- Mañas MD, Vozmedianos C, Alcazar R, García M. Calcifilaxis severa fatal en una paciente trasplantada renal con paratiroidectomía previa. *Nefrología.* 2005;25:211–212.
- Escobar L, Bravo C, Dodds F, Henríquez C. Calcifilaxis y gabapentina. *Clínica y Ciencia.* 2004;1:20–7.
- Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1999–2004.
- Ferrando F, Ricart JM, Vayá A, Mira Y. Actitud ante un paciente con calcifilaxis que precisa anticoagulación. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:721–2.
- Hanafusa T, Yamaguchi Y, Tani M, Umegaki N, Nishimura N, Katayama I. Intractable wounds caused by calcific uremic arteriolopathy treated with bisphosphonates. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:1021–5.
- Subramaniam K, Wallace H, Sinniah R, Saker B. Complete resolution of recurrent calciphylaxis with long term intravenous sodium thiosulfate. *Australas J Dermatol.* 2008;49:30–4.
- Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J. Hyperbaric oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal skin. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:878–81.
- Podimow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: A case series. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2176–80.
- Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of calcific uremic arteriolopathy: A case series. *J Nephrol.* 2002;15:676–80.
- Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:817–24.
- Ackermann F, Levy A, Daugas E, Schartz N, Riaux A, Derancourt C, et al. Sodium thiosulfate as first-line treatment for calciphylaxis. *Arch Dermatol.* 2007;10:1336–7.
- Fernández E. La arteriopatía calcificante urémica (calcifilaxis) en el contexto del síndrome metabólico y la diabetes mellitus. *Perspectiva actual. Nefrología.* 2008;28:20–4.